

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 c, 103/34

C 07 c, 153/05

C 07 c, 147/14

DEUTSCHES



PATENTAMT

52

Deutsche Kl.:

30h 2-36

~~12 o, 16/00~~

12 o, 23/03

12 q, 18/02

10

11

Offenlegungsschrift 2 130 450

21

Aktenzeichen: P 21 30 450.7

22

Anmeldetag: 19. Juni 1971

43

Offenlegungstag: 21. Dezember 1972

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

41

Aktenzeichen: —

64

Bezeichnung:

Substituierte Anilide

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder:

Scherico Ltd., Luzern (Schweiz)

Vertreter gem. § 16 PatG:

Kreisler, A. von, Dr.-Ing.; Schönwald, K., Dr.-Ing.;
Meyer, Th., Dr.-Ing.; Fues, J. F., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.;
Kreisler, Alek von, Dipl.-Chem.; Keller, C., Dipl.-Chem.;
Klöpsch, G., Dr.-Ing.; Salting, G., Dipl.-Ing.; Patentanwälte, 5000 Köln

72

Als Erfinder benannt

Neri, Rudolph O., Hawthorne; Topliss, John G., West Caldwell;
N. J. (V. St. A.)

vgl. Ber. - L: 39/73

BEST AVAILABLE COPY

ORIGINAL INSPECTED

Express Mail No. EV746687046US

NOCT 7 1

Patentanwälte
 Dr.-Ing. von Kreisler Dr.-Ing. Schönwald
 Dr.-Ing. Th. Meyer Dr. Fues Dipl.-Chem. Aluk von Kreisler
 Dipl.-Chem. Carola Keller Dr.-Ing. Klöpsch Dipl.-Ing. Selting
 Köln, Deichmannhaus

MAY-8-1971
 927C-0-FTG-1
 CG-re

2130450

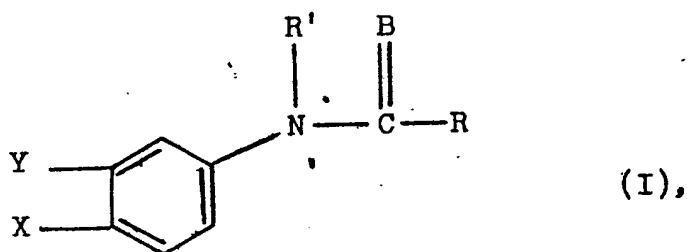
S c h e r i c o Ltd.

in Luzern (Schweiz)

Substituierte Anilide

Die Erfindung bezieht sich auf Zusammensetzungen, die wertvolle, therapeutisch wirksame, chemische Verbindungen, die zur Klasse der substituierten Anilide gehören, enthalten, auf Verfahren zur Herstellung solcher Zusammensetzungen sowie auf Verfahren zur Verwendung solcher therapeutisch wirksamer Verbindungen.

Die substituierten Anilide, auf welche sich die vorliegende Erfindung bezieht, haben die Strukturformel



worin R die Cyclopropyl-, Cyclobutyl- oder eine niedere Alkylgruppe, die zumindest ein sekundäres oder tertiäres Kohlenstoffatom enthält;

R' Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe;

B Schwefel oder Sauerstoff;

Y Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Nitro, Carboxy (welches

mit einem niederen Alkanol verestert sein kann), Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkanoyloxy, niederes Polyfluoralkoxy, niederes Polyfluoralkyl, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfoxy, Trifluormethylsulfonyl oder niederes Alkanoyl; X Nitro, Trifluormethyl, Chlor, Brom oder Jod bedeuten, wobei jene Verbindungen, worin B für Sauerstoff steht, R und R' die obige Bedeutung haben, und entweder Y Brom, Jod, Nitro, Carboxy (welches mit einem niederen Alkanol verestert sein kann), Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkanoyl, niederes Alkanoyloxy, niederes Polyfluoralkoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfoxy, Trifluormethylsulfonyl oder niederes Polyfluoralkyl, ausgenommen Trifluormethyl, und X Nitro, Jod, Trifluormethyl oder Brom, wobei X und Y nicht gleichzeitig Brom bedeuten können, oder

Y Trifluormethyl und X Jod, Brom oder, wenn R 6 bis 8 Kohlenstoffatome enthält, von denen mindestens zwei sekundäre oder tertiäre sind, auch Nitro bedeuten, ausgeschlossen sind, und umfassen auch die Salze jener Verbindungen der Formel I, die zur Salzbildung befähigt sind.

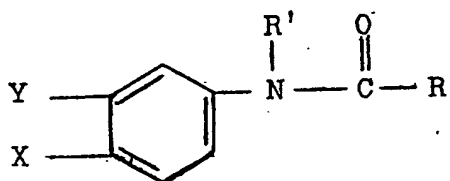
Der Ausdruck "niedere Alkylgruppe, die zumindest ein sekundäres oder tertiäres Kohlenstoffatom enthält" in der Definition für R umfasst vorzugsweise jede Alkylgruppe dieser Art mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen. Am meisten bevorzugt sind Alkylgruppen mit

bis zu 5 Kohlenstoffatomen.

Der Ausdruck "niederes Alkyl" in der Definition für R' umfasst Alkylgruppen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen.

Der Ausdruck "nieder" in allen anderen Definitionen soll für Gruppen verstanden werden, die bis zu 6 Kohlenstoffatome und vorzugsweise bis zu 3 Kohlenstoffatome aufweisen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel



und die Salze jener Verbindungen dieser Formel, die zur Salzbildung befähigt sind, worin R die Cyclopropyl-, Cyclobutyl- oder eine niedere Alkylgruppe, die zumindest ein sekundäres oder tertiäres Kohlenstoffatom enthält; R' Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe; und entweder Y Brom, Jod, Nitro, Carboxy (welches mit einem niederen Alkanol verestert sein kann), Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkanoyl, niederes Alkanoyloxy, niederes Polyfluoralkoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfoxy, Trifluormethylsulfonyl oder niederes Polyfluoralkyl, ausgenommen

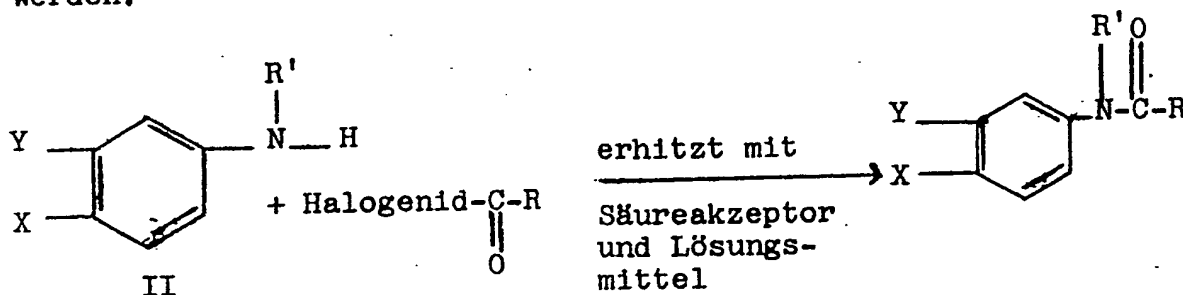
Trifluormethyl, und X Nitro, Jod, Trifluormethyl oder Brom, wobei X und Y nicht gleichzeitig Brom bedeuten können, oder Y Trifluormethyl und X Jod, Brom oder, wenn R 6 bis 8 Kohlenstoffatome enthält, von denen mindestens zwei sekundäre oder tertiäre sind, auch Nitro bedeuten, sind neue Verbindungen.

Diese substituierten Anilide der Formel I können nach Standardverfahren hergestellt werden.

Die substituierten Carboxanilide (d.h. jene Verbindungen der obigen Formel I, in welcher B für ein Sauerstoffatom steht) werden am vorteilhaftesten aus dem entsprechenden Anilin und einem reaktiven Derivat der Säure RCOOH hergestellt. Das reaktive Derivat der Säure ist vorzugsweise ein Anhydrid, insbesondere das symmetrische Anhydrid oder ein Keten oder ein Halogenid, insbesondere das Chlorid, oder ein Ester, vorzugsweise ein Niederalkyl-, z.B. Aethyl-, ester. Die Reaktion wird vorzugsweise durch Erhitzen der Reaktionspartner in Gegenwart eines Säureakzeptors durchgeführt. Vorzugsweise werden die Reaktionspartner in einem Lösungsmittel bei erhöhten Temperaturen bis etwa Siedetemperatur der Reaktionsmischung erhitzt. Bevorzugte Lösungsmittel sind aromatische Kohlenwasserstoffe, Aether und tert. organische Amine, z.B. Benzol, Xylol, Diäthyläther, Pyridin und Triäthylamin. Bevorzugte Säureakzeptoren sind tert. organische Amine und basische anorganische Salze, z.B. Triäthylamin, Pyridin und

Alkalimetallsalze schwacher Säuren, z.B. Natrium- und Kaliumkarbonate. Falls erwünscht, kann ein tert. organisches Amin, z.B. Pyridin oder Triäthylamin sowohl als Lösungsmittel als auch als Säureakzeptor dienen. Es ist auch möglich, einen Ueberschuss des Anilins als Säureakzeptor zu verwenden. Die Kondensationsreaktion verläuft schnell und nach ihrer Beendigung wird die Reaktionsmischung nach Standardverfahren aufgearbeitet: Beispielsweise wird die Reaktionsmischung mit einer verdünnten Mineralsäure gemischt und gekühlt; das gewünschte Produkt wird dann mit einem mit Wasser unmischbaren Lösungsmittel, z.B. Diäthyläther, aus der wässrigen Mischung extrahiert, worauf nach angemessenem Waschen mit Wasser das Produkt durch Verdampfen des Lösungsmittels isoliert und dann durch übliche Verfahren, z.B. Umkristallisation, weiter gereinigt wird.

Eine bevorzugte Ausführungsform der vorgenannten Reaktion kann zusammenfassend durch das folgende Schema wiedergegeben werden:



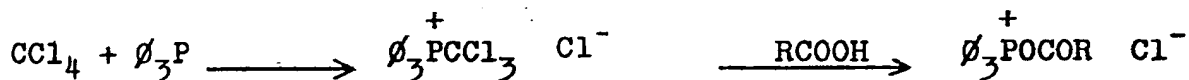
worin X, Y, R' und R die vorher genannten Bedeutungen haben; das Säurehalogenid ist vorzugsweise das Säurechlorid.

6

2130450

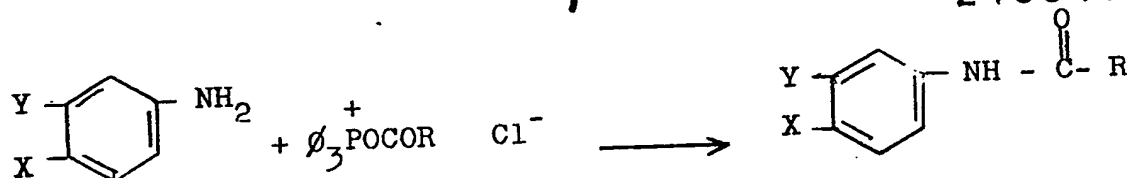
Eine weitere Möglichkeit besteht darin, die Carboxanilide der Formel I nach einem geeigneten Verfahren herzustellen, das aus den folgenden bekannten Reaktionen zur Herstellung von Amiden ausgewählt wird:

- a) Pyrolyse eines Salzes eines Amins der Formel II mit der Säure RCOOH, wobei das Anion des Salzes als Acylierungsmittel wirkt.
- b) Kondensation eines substituierten Anilins der Formel II mit einem trisubstituierten Acyloxyphosphoniumhalogenid, vorzugsweise mit einem Triphenylacyloxyphosphoniumchlorid oder -bromid. Das Acyloxyphosphoniumhalogenid kann getrennt hergestellt und dann mit dem Anilin reagieren gelassen werden oder es können die Ausgangsreagentien und das Anilin in einer Stufe zur Reaktion gebracht werden, wobei das Acyloxyphosphoniumhalogenid als Zwischenprodukt auftritt. Diese Reaktionen werden durch folgende Reaktionsgleichungen veranschaulicht:

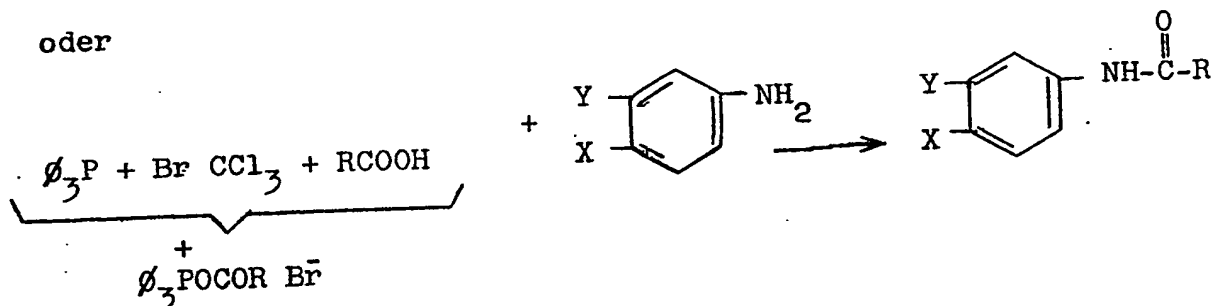


MAY-8-1971
927C-0-FTG-7
CG/ug

2130450

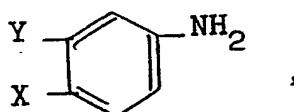


oder

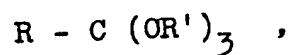


worin R, X und Y die obige Bedeutungen haben.

c) Reaktion eines substituierten Anilins der Formel



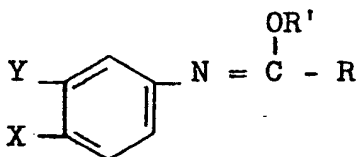
worin Y und X wie oben definiert sind, mit einem Orthoester der Formel



worin R und R' wie oben definiert sind, R' aber nicht Wasserstoff bedeuten kann.

Wird das Anilin mit dem Ester in Abwesenheit eines sauren Katalysators zur Reaktion gebracht, so entsteht das entsprechende N-Arylimidat der Formel

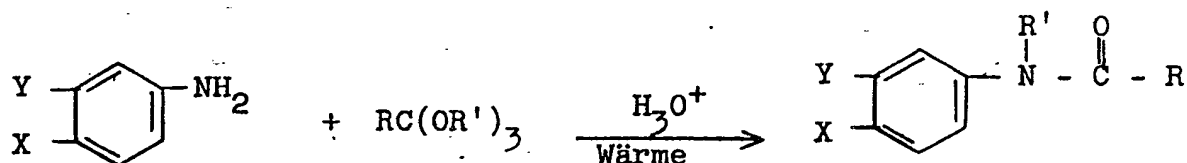
2130450



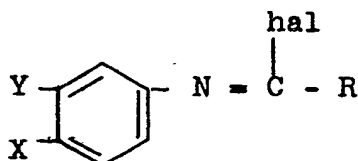
worin Y, X, R' und R wie oben definiert sind. Dieses kann in das Anilid der Formel I in Gegenwart eines sauren Katalysators, von Wärme und einem Ueberschuss des Orthoesters überführt werden.

Es ist aber auch möglich, zu den Aniliden der Formel I über ein 1-Stufen-Verfahren zu gelangen, wenn das substituierte Anilin und der Orthoester in Gegenwart von Wärme und einem sauren Katalysator zur Reaktion gebracht wird. Hierbei tritt wahrscheinlich das Imidat als Zwischenprodukt auf.

Reaktionsschema:

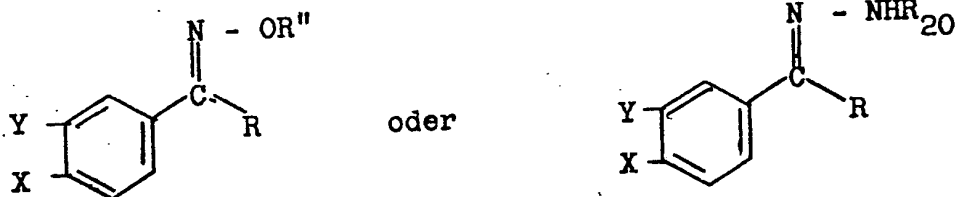


d) Reaktion eines Imidohalogenides der Formel



worin Y, X und R wie oben definiert sind und hal für Halogen steht, in Gegenwart eines alkalischen Katalysators, wie verdünnten Alkalimetallhydroxydlösungen. Bei dieser Reaktion werden substituierte Anilide der Formel I gebildet; worin R' für Wasserstoff steht.

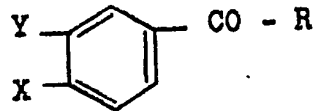
e) Beckmann Umlagerung eines Oxims, dessen O-Acylderivates, der entsprechenden Hydrazone oder Semicarbazone der Formeln:



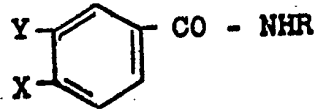
worin R, X und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben und R'' Wasserstoff oder eine Acylgruppe, z.B. Acetyl, Mesyl oder Tosyl und R₂₀ ein Kohlenwasserstoffradikal oder die Gruppe -CO-NH₂ bedeutet. Dieses Verfahren liefert Verbindungen der Formel I, in welcher R' Wasserstoff bedeutet. Die Oxime oder O-Acylderivate davon können durch Umsetzung des entsprechenden Ketons mit Hydroxylamin oder einem O-Acylderivat davon hergestellt werden.

10

f) Reaktion zwischen einem Keton der Formel

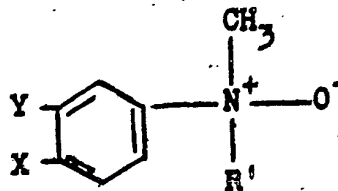


worin R, X und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, und einer im wesentlichen äquimolaren Menge von Stickstoffwasserstoffsäure in Gegenwart einer starken Säure und Isolierung des gewünschten Produktes der Formel I. (Das isomere Amid der Formel



worin X, Y und R die oben angegebenen Bedeutungen haben, ist ein mögliches Nebenprodukt dieser Reaktion.) Dieses Verfahren liefert Carboxanilide der Formel I, in der R' Wasserstoff bedeutet;

g) Polonovski Reaktion zwischen einem Dimethylanilinoxyd der Formel



M

worin X und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, und R' niederes Alkyl bedeutet, und einem reaktiven Derivat der Säure RCOOH, vorzugsweise dem Anhydrid oder Chlorid. Dieses Verfahren liefert Carboxanilide der Formel I, in welcher R' niederes Alkyl bedeutet;

h) Reduktive Acylierung eines Nitrobenzolderivates der Formel IIA

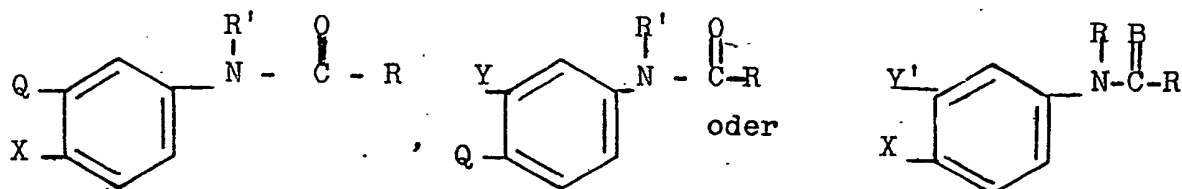


worin X und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, aber nicht Nitro bedeuten können, mittels der Säure RCOOH oder einem reaktiven Derivat davon, z.B. dem Anhydrid, in Gegenwart eines reduzierenden Metalls, z.B. Zink. Dieses Verfahren liefert Carboxanilide der Formel I, in welcher R' Wasserstoff bedeutet;

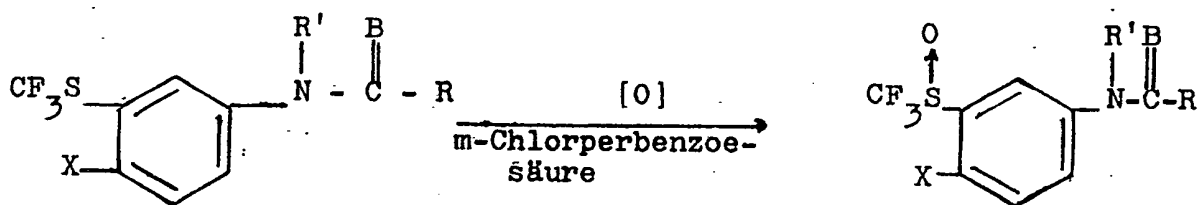
R

i) Oxydation einer Verbindung einer der Formeln

2130450



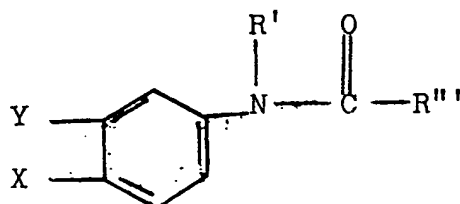
worin Y, R, B und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben, Q für -NH_2 oder -NO steht und Y' CF_3S bedeutet. Wird Q zu NO_2 reagieren gelassen, so wird die Oxydation vorzugsweise mittels eines Peroxydes, z. B. Wasserstoffperoxyd oder Perschwefelsäure, durchgeführt, obwohl andere Oxydationsmittel, wie z.B. Permanganate und Salpetersäure, verwendet werden können, wenn Q für -NO steht. Das Verfahren liefert Carboxanilide der Formel I, in welcher X oder Y Nitro bedeuten. Wird Y' zu CF_3SO reagieren gelassen, werden vorzugsweise als Oxydationsmittel Chromsäure, Salpetersäure, Wasserstoffperoxyd, organische Persäuren oder Ähnliches verwendet. Beispiele für Persäuren sind m-Chlorperbenzoesäure, Persessigsäure oder Monoperphthalsäure. Im allgemeinen wird m-Chlorperbenzoesäure bevorzugt, weil mit diesem Reagens die Reaktion bei der Sulfoxyd-Stufe leicht abgebrochen werden kann. Die Reaktion wird durch folgendes Reaktionsschema veranschaulicht:



Hierin haben X, B, R und R' die oben genannten Bedeutungen.

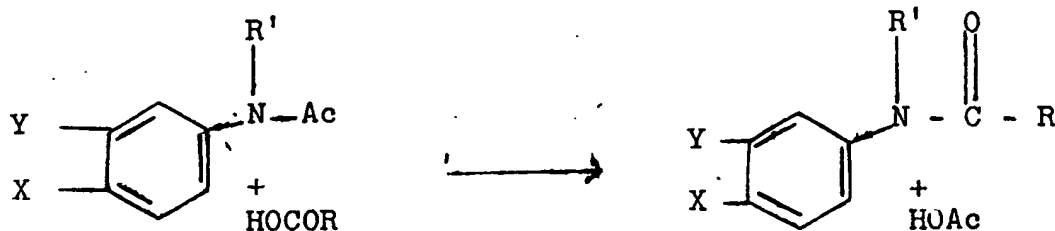
B

j) Reduktion eines Anilides der Formel



worin X, Y und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben und R''' ein Radikal darstellt, welches sich vom gewünschten Rest R nur dadurch unterscheidet, dass es eine Doppelbindung aufweist, z.B. Isopropenyl, vorzugsweise mit Wasserstoff und einem Katalysator, z.B. Palladium;

k) Amidaustauschreaktion, wobei ein Anilid, dessen Acylgruppe sich von der erwünschten unterscheidet, mit der Säure RCOOH unter Bedingungen, welche die Bildung des entsprechenden R-CO-substituierten Anilides begünstigen, z.B. durch Erhitzen unter Rückfluss mit einem grossen Ueberschuss an RCOOH, oder unter Reaktionsbedingungen zur Entfernung des Säureteiles des Ausgangsanilides aus der Reaktionsmischung: z.B.

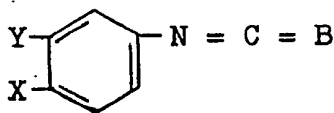


worin X, Y, R und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben und Ac eine Acylgruppe ist, die sich vom erwünschten Rest R-CO- unterscheidet, zur Reaktion gebracht wird. Das Ausgangsanilid

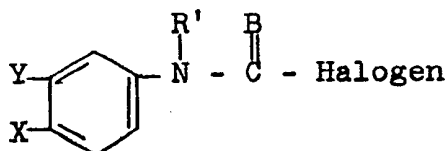
14

kann so ausgewählt werden, um eine Säure AcOH zu liefern, welche aus der Reaktionsmischung entfernt wird und so die Bildung des gewünschten Anilids begünstigt. Eine verdampfbare Säure AcOH (wie z.B. Essig- oder Ameisensäure) kann aus der Reaktionsmischung abdestilliert werden; wenn das Ausgangsanilid ein Urethan ist, zersetzt sich die Säure AcOH, welche instabil ist, und wird so entfernt.

1) Alkylierung eines Isocyanates der Formel



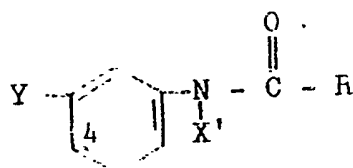
oder eines Carbamylhalogenides der Formel



worin X, Y, B und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Organometallverbindung R-M, worin R obige Bedeutung hat und M der Metall-enthaltende Teil, vorzugsweise Mg-Halogen, ist. Das Isocyanat liefert Carboxanilide der Formel I, worin R' Wasserstoff ist. Dieses Verfahren ist nicht gut geeignet für die Herstellung jener Verbindungen, worin Y oder X Nitro bedeuten.

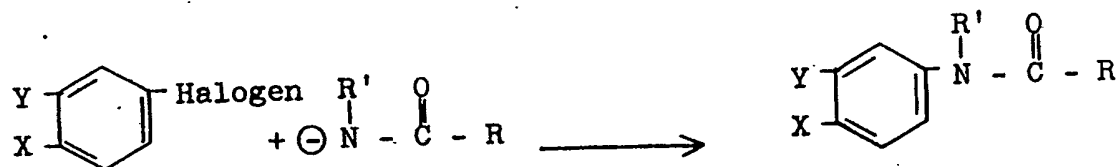
m) Isomerisierung eines N-Halogenanilids der Formel

MAY-8-1971
927C-O-FTG-15
G/ug
2130450



worin Y und R die oben angegebenen Bedeutungen haben und X' für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, steht, durch Erhitzen (z.B. auf 100 - 300°C) oder durch Photolyse, wodurch das Halogenatom X' an die 4-Stellung wandert (Orton-Umlagerung). Dieses Verfahren liefert Carboxanilide der Formel I, worin R' Wasserstoff und X Halogen ist. Das N-Halogenanilid kann auch in Gegenwart von HX'' erhitzt werden, wobei X'' an die 4-Stellung des Benzolringes gebunden wird. X'' steht für Halogen, muss aber nicht dasjenige Halogenatom bedeuten, welches für X' steht.

n) Austausch eines aktivierten Halogenatoms in einem entsprechend substituierten Halogenbenzol durch die Amidogruppe -NR'-CO-R durch Reaktion des Halogenbenzols mit einem Amid NHR'-CO-R in Gegenwart einer starken Base, z.B. Natriumhydrid oder Natriumamid, und einem inerten Lösungsmittel, z.B. Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid:

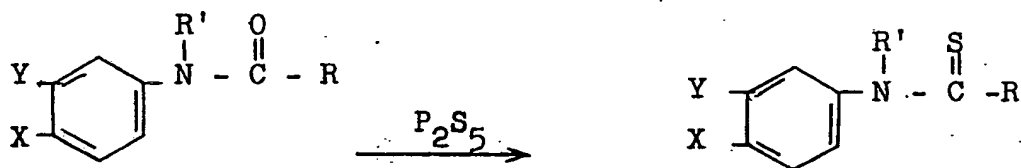


2130450

16

worin Y, R' und R die oben angegebenen Bedeutungen haben und X für die Nitrogruppe steht. Y ist vorzugsweise ein Wasserstoffatom oder eine Trifluormethylgruppe, und das Halogenatom ist vorzugsweise Chlor, Brom oder Fluor.

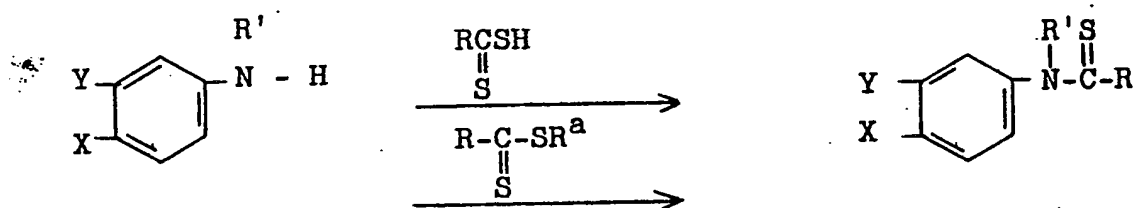
Die Thioanalogen der substituierten Carboxanilide der obigen Formel I werden am vorteilhaftesten durch eine Austauschreaktion hergestellt, bei welcher das Sauerstoffatom des als Ausgangsmaterial dienenden, entsprechend substituierten Carboxanilides durch Schwefel ersetzt wird. Beispielsweise wird zur Herstellung des gewünschten Thioanilides das entsprechend substituierte Carboxanilid in Gegenwart von P_2S_5 in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Toluol oder Pyridin, vorzugsweise unter Rückfluss erhitzt, wodurch man das gewünschte Thioderivat des als Ausgangsmaterial dienenden Carboxanilides erhält. Diese Reaktion wird, wie folgt, wiedergegeben:



worin X, Y R' und R die oben angegebenen Bedeutungen haben.

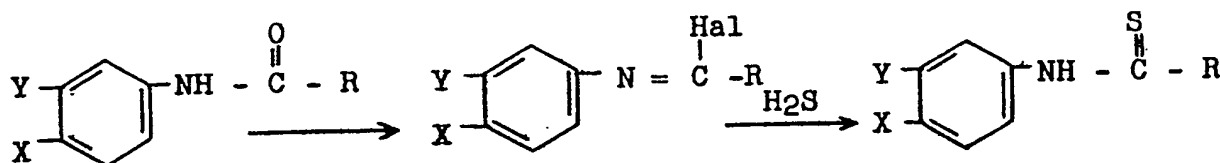
Thioanilide können auch direkt hergestellt werden durch Kondensation eines substituierten Anilins der Formel II mit solchen Reaktionspartnern wie $RC(=S)SH$ oder einem Ester dieser Säure;

diese Kondensationen können nach üblichen und bekannten Verfahren ausgeführt werden. Diese Kondensationsreaktionen können schematisch wie folgt wiedergegeben werden:



worin X, Y, R' und R die oben angegebenen Bedeutungen haben und R^a einen Esterrest, vorzugsweise Niederalkyl, z.B. Aethyl, bedeutet.

Weiters können die Thioanilide gemäss dem folgenden Reaktionsschema über ein Imidohalogenid hergestellt werden:



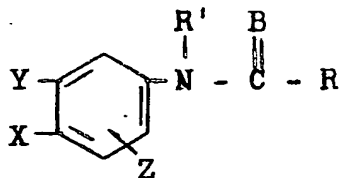
Hierin haben X, Y und R die obige Bedeutung und Hal steht für Halogen.

Die Anilide der Formel I können auch durch folgende Verfahren hergestellt werden:

MAY-8-1971
927C-0-FTG-18
CG/ug
2130450

12

- i) Entfernung eines Substituenten Z aus dem Benzolring einer Verbindung der Formel



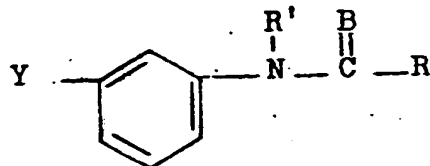
worin X, Y, R' und R und B die vorher angegebenen Bedeutungen haben. Z ist vorzugsweise eine NH_2 -Gruppe, welche durch Diazotierung und Reduktion unter Standardbedingungen entfernt wird. Die Reduktion kann beispielsweise mit Alkohol, unterphosphoriger Säure oder Formaldehyd (in alkalischem Milieu) bewirkt werden.

MAY-8-1971
927C-0-19
CG-re

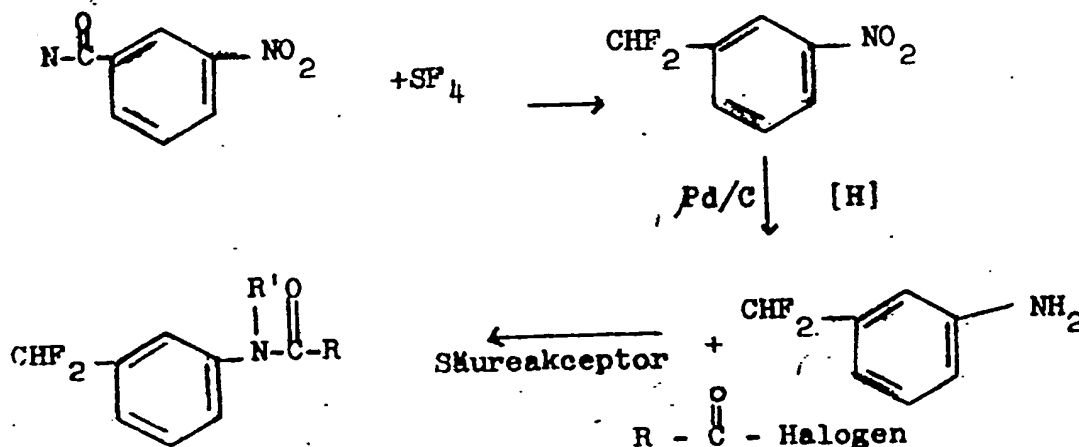
2130450

19

11) Einführung eines Substituenten X in eine Verbindung der Formel



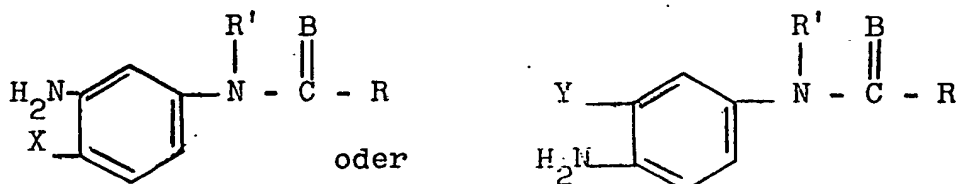
insbesondere wenn X Chlor, Brom, Jod oder vorzugsweise eine Nitrogruppe bedeutet, durch Standardverfahren der Halogenierung oder Nitrierung. In jenen Fällen, in denen der erwünschte Y-Substituent des Endproduktes eine niedere Polyfluoralkylgruppe, die aber nicht perfluoriert ist, bedeutet, wie z.B. Difluormethyl oder α,α -Difluoräthyl, kann das Ausgangsanilid hergestellt werden, indem man z.B. m-Nitrobenzaldehyd oder m-Nitroacetophenon mit Schwefeltetrafluorid unter Druck erhitzt und so die entsprechende Difluormethylverbindung erhält. In diesem Fall schliesst sich dann die Hydrierung der Nitrogruppe an, der wiederum die oben beschriebene Acylierung folgt. Die soeben beschriebene Reaktion kann durch folgendes Reaktionsschema veranschaulicht werden:



209852/1153

90

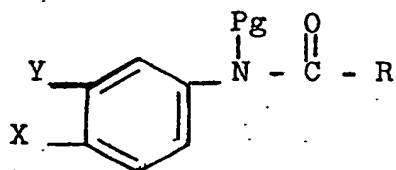
iii) Austausch der NH_2 -Gruppe in Verbindungen einer der folgenden Formeln



durch Y bzw. X, wenn die die NH_2 -Gruppe ersetzende Gruppe ein Halogenatom ist, durch Standardverfahren (welche die Diazotierung und den Austausch der Diazoniumgruppe mittels einer Sandmeyer Reaktion zur Einführung von Chlor oder Brom, oder die Verwendung eines löslichen Metalljodides, z.B. Kaliumjodid, zur Einführung von Jod umfassen).

Die obigen zur Herstellung von Carboxaniliden beschriebenen Verfahren sind zum Teil auch zur Herstellung der Thioanalogen anwendbar, wobei die entsprechenden Thioanalogen der Sauerstoff enthaltenden Reaktionspartner eingesetzt werden. Die Verbindungen der Formel I, die nach einem der oben beschriebenen Verfahren hergestellt werden, können noch einer oder mehreren der folgenden Nachbehandlungsstufen unterworfen werden:

(i) Entfernung einer Schutzgruppe Pg aus einer Verbindung der Formel



MAY-8-1971
927C+0-FGT-21
CG/ug
2130450

91

worin X, Y und R die oben angegebenen Bedeutungen haben. Die Schutzgruppe ist vorzugsweise eine solche, die durch Hydrolyse z.B. eine Benzylgruppe oder eine Carbobenzoxygruppe, oder durch Hydrolyse z.B. die t-Butyl-carbonyloxygruppe, entfernt werden kann. Dieses Verfahren liefert Carboxanilide der Formel I, worin R' ein Wasserstoffatom ist.

(ii) N-Alkylierung einer Verbindung der Formel I, in der R' für Wasserstoff steht. Die Alkylierung kann durchgeführt werden, indem man das Anilid mit einer Verbindung reagieren lässt, die neben der Alkylgruppe noch eine reaktive Gruppe, vorzugsweise eine anorganische oder organische Estergruppe, enthält.

(iii) Ueberführung jener Verbindungen der Formel I in Salze, die zur Salzbildung befähigt sind.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I wird durch die folgenden Beispielen erläutert.

MAY-8-1971
927C-0-FTQ-22
CG/ug

2130450

92

Beispiel 1

N-(Isopropylcarbonyl)-4-nitro-3-trifluormethylanilin

Zu einer gerührten und gekühlten Lösung von 100 g 4-Nitro-3-trifluormethylanilin in 400 ml Pyridin werden langsam und tropfenweise 54 g Isobutyrylchlorid hinzugefügt und dann wird die Reaktionsmischung auf einem Dampfbad 1,5 Stunden erhitzt. Die sich ergebende Mischung wird gekühlt und in Eiswasser gegossen, das rohe Anilid wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen und das Produkt aus Benzol umkristallisiert, man erhält analytisch reines Material mit einem Schmelzpunkt von 111,5 - 112,5°C.

Diese Reaktion ist besonders geeignet zur Herstellung von N-(Isopropylcarbonyl)-N-methyl-4-nitro-3-trifluormethylanilin, N-(Cyclopropylcarbonyl)-N-methyl-4-nitro-3-trifluormethylanilin und N-(Cyclopropylcarbonyl)-4-nitro-3-trifluormethylanilin durch Austausch der Reaktionspartner bei im wesentlichen gleicher Verfahrensführung.

MAY-8-1971
927C-0-FTG-23
CG/ug
2130450

23

Beispiel 2

N-(Isopropylcarbonyl)-4-chlor-3-trifluormethylanilin

Zu einer gerührten, gekühlten Lösung von 15,0 g 4-Chlor-3-trifluormethylanilin in 75 ml trockenem Pyridin werden 6,8 g Isobutyrylchlorid hinzugefügt und die sich ergebende Mischung bei 70°C 2 Stunden erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf Zimmertemperatur abkühlen gelassen und dann in 600 ml Eiswasser gegossen, der Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet, sowie aus Petroläther/Methylenchlorid (1 : 1) umkristallisiert, man erhält N-(Isopropylcarbonyl)-4-chlor-3-trifluormethylanilin.

Beispiel 3

2,3-Dimethyl-4'-nitro-3'-trifluormethylbutyransäure

Man mischt 20,6 g 4-Nitro-3-trifluormethylanilin mit 11,7 g 2,3-Dimethylbuttersäure und erhitzt die Mischung, um 4'-Nitro-3'-bromanilinium-2,3-dimethylbutyrat zu bilden. Man erhitzt darauf die Mischung auf 175°C 27 Stunden lang, um das Salz in die Verbindung dieses Beispiels umzuwandeln und kristallisiert aus Benzol um.

MAY-8-1971
927C-O-FTG-
CG/ug
2130450

24

Beispiel 4

4-Chlor-3-trifluormethylisobutyranilid

Man erhitzt 9 g 4-Chlor-3-trifluormethylisobutyrophenonoxym in 300 g Polyphosphorsäure auf 130 - 140°C für 10 Minuten, giesst in Eiswasser und erhält die Verbindung dieses Beispieles.

Beispiel 5

3-Chlor-4-nitroisobutyranilid

Man rührt eine Mischung aus 27 g 3-Chlor-4-nitro-isobutyrophenon, 150 ml Benzol und 30 ml konzentrierter Schwefelsäure bei 40 - 50°C und fügt langsam eine 5%ige Lösung von Stickstoffwasserstoffsäure in Benzol zu. Nach beendiger Reaktion giesst man die Schwefelsäureschicht in Eiswasser und neutralisiert mit Ammoniak, um das Produkt dieses Beispieles zu erhalten, welches mit Toluol umkristallisiert wird.

Beispiel 6

N-Methyl-4-nitro-3-trifluormethylisobutyranilid

Zu 23,6 g N,N-Dimethyl-4-nitro-3-trifluormethylanilinoxid fügt man bei -30°C 250 ml eiskaltes Isobuttersäureanhydrid zu,

MAY-8-1971
927C-0-FTG-25
mg/ug
2130450

8-

rührt eine Stunde bei -30°C und dann 16 Stunden bei 5°C .
Man entfernt das überschüssige Isobuttersäureanhydrid im Vakuum bei 45°C und hydrolysiert das noch verbleibende Anhydrid mit 40 ml warmer 1N Salzsäure. Man extrahiert mit Aether, trocknet über Kaliumkarbonat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel um das Produkt dieses Beispiels zu erhalten, welches aus Kohlenstofftetrachlorid umkristallisiert wird. Schmp. $122,5 - 123,5^{\circ}\text{C}$.

Beispiel 7

2,3-Dimethyl-4'-nitro-3'-trifluormethylbutyranilid

Methode A:

Ein Gemisch aus 13,1 g Triphenylphosphin, 50 ml Tetrachlor-kohlenstoff und 150 ml Tetrahydrofuran wird 30 Minuten auf Rückflusstemperatur erhitzt. Es wird auf 5°C abgekühlt, 5,8 g 2,3-Dimethylbuttersäure werden zugegeben und das Gemisch wird 10 Minuten bei 5°C belassen. Danach werden 10,3 g 4-Nitro-3-trifluormethylanilin und 6,7 g Diisopropyläthylamin zugegeben und es wird 2 Stunden lang auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur

MAY-8-1971
927C-O-FTG-2
CG/ug

2130450

26

wird das gebildete Diisopropyläthylamin Hydrochlorid abfiltriert, das Lösungsmittel entfernt und mit Benzol gewaschen, um das Triphenylphosphinoxid zu entfernen. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol erhält man die Verbindung dieses Beispiels. Schmp. 116,5 - 119,5°C.

Methode B:

Ein Gemisch aus 13,1 g Triphenylphosphin, 20,0 g Bromtrichlormethan, 5,8 g 2,3-Dimethylbuttersäure, 10,3 g 4-Nitro-3-trifluormethylanilin und 6,7 g Diisopropyläthylamin in 150 ml Tetrahydrofuran wird 3 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das Endprodukt wird sodann gemäss der Verfahrensweise in Methode A erhalten.

Beispiel 8

N-Aethyl-4-nitro-3-trifluormethylisobutyranilid

Man erhitzt eine Mischung aus 103 g 4-Nitro-3-trifluormethylanilin, 142 g Triäthylorthoisoisobutyrat und 2,0 g (0,02 Mol) konzentrierter Schwefelsäure langsam auf 175 - 180°C. Während dieser Zeit (ung. eine Stunde) destilliert man die dabei gebildete flüchtige Substanz durch eine 30 cm Füllkörpersäule. Man erhitzt für weitere 30 Minuten auf

94

Beispiel 9

-27-

98

Beispiel 10

4-Chlor-3-trifluormethylisobutyranilid

Man rührt 157,8 g (0,5 Mol) N-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-isobutyrimidylchlorid in einem Liter 0,5N NaOH bei Raumtemperatur, bis die Mischung gegen pH-Papier neutral ist und filtriert dann das Produkt dieses Beispieles ab.

Beispiel 11

4-Nitro-3-trifluormethylisobutyrrthioanilid

Ein Gemisch aus 103 g 4-Nitro-3-trifluormethylanilin und 110 g Phosphorpentachlorid in 250 ml wasserfreiem Toluol wird so lange am Wasserbad erhitzt und gerührt, bis die Entwicklung von HCl aufhört. Das Phosphoroxychlorid und Toluol werden im Vakuum entfernt, der Rückstand wird in 250 ml wasserfreiem Benzol gelöst und Schwefelwasserstoff eingeblasen. Darauf wird der überschüssige Schwefelwasserstoff und das Benzol im Vakuum entfernt und die Verbindung dieses Beispieles aus dem Rückstand durch Säulenchromatographie auf Silikagel gewonnen.

93

Beispiel 12

4-Nitro-3-trifluormethylisobutyrythioanilid

Ein Gemisch aus 10,3 g 4-Nitro-3-trifluormethylanilin und 9,8 g Methyldithioisobutyrat in 100 ml Xylol wird 24 Stunden auf Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel und der überschüssige Ester werden im Vakuum entfernt und die Verbindung dieses Beispiels wird durch Chromatographie auf Silikagel gewonnen.

Beispiel 13

N-(Isopropylthiocarbonyl)-4-nitro-3-trifluormethylanilin

Eine Mischung aus 16,8 g Phosphorsulfid und 25,5 g N-(Isopropylcarbonyl)-4-nitro-3-trifluormethylanilin in 100 ml Toluol wird 6,5 Stunden am Rückfluss erhitzt und dann filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt und der Rückstand auf 500 g Silicagel chromatographiert und mit 2 l Benzol eluiert. Die letzten 1,2 l des Eluates werden auf 40 ml eingeeengt und das Konzentrat zweimal mit je 25 ml 10%-igem Natriumhydroxid extrahiert. Die basischen Extrakte werden vereinigt, mit 25 ml 10%-iger Schwefelsäure angesäuert und das analytisch reine Produkt dieses Beispiels gesammelt, Schmelzpunkt 74 - 76°C.

In ähnlicher Weise werden durch Ersatz des N-(Isopropylcarbonyl)-4-nitro-3-trifluormethylanilin durch äquivalente Mengen an N-(Cyclopropylcarbonyl)-4-nitro-3-trifluormethylanilin, N-(Isopropylcarbonyl)-4-chlor-3-trifluormethylanilin, N-(Cyclopropylcarbonyl)-4-chlor-3-trifluormethylanilin, N-(Isopropylcarbonyl)-4-brom-3-trifluormethylanilin, N-(Cyclopropylcarbonyl)-4-brom-3-trifluormethylanilin, N-(Isopropylcarbonyl)-4-jod-3-trifluormethylanilin, N-(Cyclopropylcarbonyl)-4-jod-3-trifluormethylanilin, N-(Cyclopropylcarbonyl)-4-nitro-anilin, N-(Isopropylcarbonyl)-4-nitro-anilin und N-(Cyclopropylcarbonyl)-4-nitro-3-chlor-anilin und bei im wesentlichen gleicher Verfahrensführung, wie in diesem Beispiel angegeben, die entsprechenden Thioanalogen hergestellt.

Beispiel 14

4-Chlor-3-trifluormethylisobutyranilid

Man fügt 22 g Zinkstaub in kleinen Portionen einer gerührten Lösung von 33 g 2-Chlor-5-nitrobenzotrifluorid in 200 ml Isobuttersäure und 60 ml Isobuttersäureanhydrid bei einer Temperatur von 0°C zu. Man rührt das Reaktionsgemisch eine Stunde bei 0°C und 3 Stunden bei Raumtemperatur und hält dann die Temperatur auf ungefähr 70°C für 15 bis 30 Minuten. Man

MAY-8-1971
927C-0-FTG-31
CGlug
2130450

31

filtriert die Suspension, entfernt den grössten Teil der Säure und des Anhydrids im Vakuum, löst den Rückstand in Aether auf, wäscht mit Natriumhydroxid, trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert, entfernt das Lösungsmittel und erhält das Produkt dieses Beispieles.

Beispiel 15

N-Methyl-4-nitro-3-trifluormethylisobutyranilid

Man fügt 5,1 ml 90%iges Wasserstoffperoxid zu 40 ml Trifluoressigsäure. Zu dieser Lösung werden 13,3 g 4-Amino-N-methyl-3-trifluormethylisobutyranilid in einer Portion zugegeben. Man hält die Temperatur dieser Reaktionsmischung eine Stunde lang bei ungefähr 50°C, giesst dann in Eiswasser und erhält das Produkt dieses Beispieles.

Beispiel 16

N-(Isopropylcarbonyl)-4-chlor-3-(trifluormethylsulfoxy)-anilin

Man löst 7,6 g 4-Chlor-3-trifluormethylthio-isobutyranilid in 80 ml Chloroform bei ungefähr 20°C auf und fügt 14,6 g 85%ige m-Chlorperbenzoesäure dieser Lösung zu, währenddessen die Temperatur konstant bleibt. Nach 4 Stunden wäscht

man die Reaktionsmischung mit 10%igem Natriumhydrid und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhält man ein festes Produkt. Dieses wird aus Dichlormethan-Hexan umkristallisiert und man erhält die Verbindung dieses Beispieles.

Beispiel 17

4-Chlor-3-trifluormethylisobutyranilid

Man hydriert bei 95°C und 30 atü 33,7 g (0,10 Mol) 4'-Chlor-1-methyl-3'-trifluormethylacrylanilid in 100 ml Äthanol, das 0,01 g Morpholin und 0,3 g 5%iges Platin auf Kohlenstoff enthält. Nach der Aufnahme von 0,1 Mol Wasserstoff filtriert man, entfernt das Lösungsmittel und erhält das Produkt dieses Beispieles.

Beispiel 18

4-Chlor-3-trifluormethylisobutyranilid

In einem Druckkessel erhitzt man eine Mischung von 30 g 4-Chlor-3-trifluormethylacetanilid und 880 g Isobuttersäure auf 250°C acht Stunden lang. Man entfernt danach den grössten Teil der Säuren durch Destillation, löst den

MAY-8-1971
927C-0-FTG-5
CG/ug
2130450

33

Rückstand in Aether, wäscht mit Natronlauge und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach dem Filtrieren wird das Lösungsmittel entfernt, um die Verbindung dieses Beispieles zu erhalten.

Beispiel 19

4-Chlor-3-trifluormethylisobutyranilid

Zu 0,08 Mol Isopropylmagnesiumbromid in 200 ml Aether fügt man 20 g 4-Chlor-3-trifluormethylphenylisocyanat in 50 ml Aether unter Rühren bei -10°C zu. Nach vollendeter Zugabe wird die Lösung bei 5°C eine Stunde gerührt, und danach wird auf Raumtemperatur erwärmt. Man giesst nun in Eiswasser, trocknet die Aetherlösung über Magnesiumsulfat, filtriert, entfernt das Lösungsmittel und erhält das Produkt dieses Beispieles.

Beispiel 20

4-Chlor-3-trifluormethylisobutyranilid

Man erhitzt eine Mischung von 14,7 g (0,05 Mol) N-Chlor-3-trifluormethylisobutyranilid in 55 g 37%iger Chlorwasserstoffsäure in Essigsäure auf dem Dampfbad 30 Minuten lang.

34

2130450

Man giesst danach in 250 ml Eiswasser und erhält die Verbindung dieses Beispieles.

Beispiel 21

N-Aethyl-4-nitro-3-trifluormethylisobutyranilid

Zu einer gerührten Mischung von 9,6 g Natriumhydrid (50% in Mineralöl) in 150 ml trockenem Dimethylsulfoxid fügt man 23,0 g N-Aethylisobutyramid unter einer Stickstoffatmosphäre zu. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung gibt man langsam 22,6 g 5-Chlor-2-nitrobenzotrifluorid unter Rühren zu. Man rührt 24 Stunden, giesst in 1 l Eiswasser, extrahiert mit Aether, trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel. Man isoliert das Produkt dieses Beispieles durch Chromatographie auf Silicagel und kristallisiert aus Kohlenstofftetrachlorid um, Schmp. 160,5 - 162°C.

Beispiel 22

3-Chlor-4-nitroisobutyranilid

Man stellt eine Diazotierungslösung her, indem man langsam 37,3 g Natriumnitrit zu einer eiskalten Mischung von einem Liter konzentrierter Schwefelsäure und 0,5 Liter Wasser zufügt. Dieser Lösung werden bei -5°C 238 g kalter 50%iger

35

2130450

unterphosphoriger Säure zugegeben. Man fügt der entstehenden Mischung unter Rühren langsam eine Lösung von 60,4 g 5-Amino-3-chlor-4-nitro-isobutyranilid in 1,85 l Essigsäure zu und hält diese Mischung bei einer Temperatur von -10 - -15°C.

Nach vollendeter Zugabe rührt man zwei Stunden bei dieser Temperatur und lässt dann diese bis zu 5°C ansteigen. Es wird bei 5°C das Gemisch 36 Stunden lang belassen. Man giesst danach in Eiswasser und erhält das Produkt dieses Beispieles.

Beispiel 23

N-(Isopropylcarbonyl)-4-nitro-3-bromanilin

Man löst 4,9 g N-(Isopropylcarbonyl)-3-bromanilin in ungefähr 40 ml Schwefelsäure, kühlt auf 5°C ab und fügt langsam 2,1 g 90%iger Salpetersäure, gelöst in ungefähr 5,0 ml konzentrierter Schwefelsäure, zu. Nach 2 Stunden giesst man die Lösung unter Rühren in 500 ml Eiswasser. Man filtriert, wäscht mit Wasser, um die überschüssige Säure zu entfernen, und erhält dabei das Produkt dieses Beispieles.

36

MAY-8-1971
927C-O-FGT-36
CG/ug

2130450

Beispiel 24N-(Isopropylcarbonyl)-4-chlor-3-trifluormethylanilin

Zu einer Lösung von 23,0 g N-(Isopropylcarbonyl)-4-amino-3-trifluormethylanilin in 150 ml Eisessig und 100 ml Wasser werden, während die Mischungstemperatur auf 10 - 20°C gehalten wird, langsam 17 ml konzentrierter Schwefelsäure hinzugefügt. Die sich ergebende Mischung wird auf etwa 0°C abgekühlt und es werden ihr 8,5 g Natriumnitrit in 15 ml Wasser hinzugefügt, während die Temperatur der Reaktionsmischung auf etwa 0°C für 30 Minuten gehalten wird. Die gebildete Diazoniumchloridlösung wird nun einer heissen, gerührten Lösung von 7 g Kupferchlorid in 150 ml konzentrierter Salzsäure, welche mit 40 ml Wasser verdünnt ist, zugegeben. Dieses Gemisch wird 10 Minuten lang bei 80 - 90°C gehalten und dann abkühlen gelassen. Es wird darauf Eis, Wasser und ein Ueberschuss Ammoniumhydroxyd zugefügt und das Reaktionsprodukt mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wird getrocknet, im Vakuum konzentriert und der Rückstand aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert, um die Verbindung dieses Beispieles zu erhalten.

Beispiel 25

4-Chlor-3-trifluormethylisobutyranilid

Man fügt 22,8 g N-(t-Butoxycarbonyl)-4-chlor-3-trifluormethylisobutyranilid unter Rühren vorsichtig zu 50 g 26%iger Bromwasserstoffsäure in Eisessig und rührt eine Stunde lang. Man giesst darauf in 250 ml Eiswasser und erhält die Verbindung dieses Beispieles.

Beispiel 26

N-Methyl-4-nitro-3-trifluormethylisobutyranilid

Man fügt 17,0 g 4-Nitro-3-trifluormethylisobutyranilid zu 4,4 g Natriumhydrid (55% in Mineralöl) in trockenem Dimethylformamid und rührt schnell unter Stickstoff. Man filtriert durch Celit und fügt dem Filtrat 14 g Methyljodid zu. Darauf wird das Gemisch in Eiswasser gegossen und das Produkt dieses Beispieles abfiltriert.

Die Anilide der Formel I sind im allgemeinen farblos und kristallin, zeigen mittlere Schmelzpunkte und sind im wesentlichen in Wasser unlöslich, aber in den üblichen organischen Lösungsmitteln, z.B. aromatischen Kohlenwasserstoffen, halogenierten Kohlenwasserstoffen u. dgl., löslich.

Die Verbindungen der Formel I üben einen antiandrogenen Effekt aus, wenn sie in Dosen von etwa 0,1 mg bis etwa 50 mg pro kg Körpergewicht pro Tag verabreicht werden, und sind daher zur Behandlung oder Linderung von durch Androgen bewirkten und von Androgen abhängigen Zuständen, wie z.B. Prostatahypertrophie, dem Stein-Leventhal Syndrom, idiopathischer Hirsutismus und Akne, brauchbar.

Bei der Prostatahypertrophie scheint die Häufigkeit des hypertrophischen Zustandes mit zunehmendem Alter zuzunehmen und stellt so ein ernstes Problem dar (auch unter älteren, im Haushalt lebenden Hunden). Im allgemeinen hat sich die Hormontherapie, z.B. die Verabreichung von östrogenen Substanzen, als eine besonders angenehme Behandlung nicht bewährt, und zwar nicht nur wegen der unerwünschten Nebenwirkungen infolge der Eigenschaften des Östrogens, sondern auch deshalb, weil solche Mittel sich als nicht völlig wirksam für ein bedeutungsvolles Nachlassen der Krankheitserscheinungen und für Kuren erwiesen. Die chirurgische Ablation ist, obwohl wirksam, auch nicht besonders angenehm, nicht

nur wegen einer 2- bis 3-%igen Sterblichkeit, sondern auch deshalb, weil viele Patienten nicht tödliche Komplikationen, wie z. B. Epididymitis, Pneumonia, Pyelonephritis, sekundäre Resektion usw. erleiden. Die chemotherapeutische Behandlung von Prostatahypertrophie ohne den durch die antiandrogenen Mittel verursachten Nebenwirkungen war daher ein langgesuchtes Ziel.

Durch Standardlaboratoriumstestverfahren wurde festgestellt, dass die Verbindungen dieser Erfindung ein bemerkenswertes Nachlassen der Krankheitserscheinungen in Fällen von Prostatahyperplasie ergeben, wobei die nach der Verabreichung von Oestrogenen auftretenden unerwünschten Wirkungen und die bei irgendwelchen chirurgischen Verfahren auftretenden Komplikationen bedeutsam vermindert oder beseitigt sind. Gewöhnlich wird in Abhängigkeit von der Schwere des Zustandes eine befriedigende therapeutische Reaktion in ausgewachsenen Säugetieren mit einem Körpergewicht von etwa 70 kg erreicht, wenn 1 bis 4 Doseneinheiten der im folgenden beschriebenen pharmazeutischen Formulierungen den einzelnen Säugetieren verabreicht werden. Eine passende Dosis für ein 70 kg schweres Säugetier liegt daher im Bereich von etwa 25 mg bis 100 mg des bevorzugten aktiven Bestandteiles pro Tag.

Demgemäß ist die Schaffung eines Verfahrens zur Erzeugung

einer antiandrogenen Wirkung in einem Tier, welches Verfahren in der Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der oben angegebenen Formel I besteht, ein Gegenstand vorliegender Erfindung.

Ein weiterer Gegenstand vorliegender Erfindung ist die Schaffung neuer, pharmazeutischer Zusammensetzungen, welche als wirksamen Bestandteil eine Verbindung der oben angegebenen Formel I zusammen mit einem pharmazeutischen Träger oder Hilfsmittel enthalten.

Die meisten Verbindungen der Formel I sind bekannte Verbindungen. Neue Verbindungen, die auch unter die allgemeine Formel I fallen, sind folgende:

4-Nitro-3-trifluormethyl-2',3'-dimethylbutyranilid,
N-Methyl-4-nitro-3-trifluormethylisobutyranilid,
3,4-Ditrifluormethylisobutyranilid und 4-Nitro-3-trifluormethyl-2-äthylbutyranilid.

Bei der erfindungsgemässen Zusammensetzung wird oftmals bevorzugt, dass

- i) die Zusammensetzung in Form einer Dosisseinheit vorliegt oder
- ii) die Zusammensetzung in Form eines Tiergrund-oder-ergänzungsfuttermittels vorliegt oder
- iii) der Träger mindestens einen der folgenden Bestandteile enthält: Aethanol, Benzylalkohol, Glyzerin, Schutzstoffe,

Stärke, Lactose, Magnesiumstearat und Färbe-, Geschmacks- und Süsstoffe.

Wenn in den Zusammensetzungen gemäss der Erfindung der Träger vorwiegend ein pharmazeutisch annehmbares organisches Lösungsmittel und/oder Wasser ist, wird es normalerweise vorgezogen, entweder für den Träger eine sterile pyrogenfreie injizierbare Flüssigkeit oder zumindest einen weiteren Bestandteil vorzusehen, wie Benzylalkohol, Glycerin, Schutz-, Puffer-, Verdickungs-, Suspensions-, Stabilisierung-, Benetzungs-, Emulsion-, Färbe-, Süss- und Geschmacksstoffe.

Die antiandrogenen Eigenschaften der Verbindungen der Formel I können in vielen Zweigen auf dem tierärztlichen Gebiet verwendet werden. So können diese Verbindungen als chemische Kastrationsmittel verwendet werden; die durch die Verabreichung dieser Verbindungen bewirkte chemische Kastration ist brauchbar zur Verminderung des durch Androgen bewirkten Geruches, der normalerweise bei dem Fleisch von männlichen Tieren auftritt, zur Steuerung der Schädlingsbevölkerung, zur Steuerung und/oder Verhinderung der Geburt von männlichen Tieren und zur Verminderung der aggressiven Neigungen der männlichen Tiere; diese Wirkungen werden natürlich weitgehend durch die Zeit der Verabreichung der antiandrogenen Stoffe der Formel I im Leben eines Tieres bestimmt.

Es ist seit langem bekannt, dass die Männchen verschiedener Tiergattungen als fleischproduzierende Tiere nicht besonders geeignet sind. Es ist auch bekannt, dass die männlichen Tiere schneller wachsen, gewöhnlich mehr wiegen und einen magereren Rumpf bilden als die entsprechenden weiblichen Tiere. Ein Versuch, die männlichen Tiere in eine geeignetere wirtschaftliche Fleischquelle zu verwandeln, war die chirurgische Kastration. Diese Methode hat jedoch nicht vollkommen befriedigt, da sie ein zeitverbrauchendes Verfahren ist und oft zu nachchirurgischen Problemen, wie z.B. Infektionen, führt.

Ganz unerwartet wurde gefunden, dass nach Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge der erfindungsgemässen Verbindungen (in Uebereinstimmung mit der beschriebenen Weise) die vorgenannten unerwünschten Fleischwachstumscharakteristiken bedeutend vermindert oder sogar beseitigt werden und so eine geeignete Tierart für wirtschaftliche Zwecke verfügbar wird. Zusätzlich zu den verbesserten Wachstumscharakteristiken wurde auch gefunden, dass diese chemisch kastrierten männlichen Tiere im wesentlichen ohne den schlechten Geruch sind, der gewöhnlich diesen Tieren anhaftet. Dieser Geruch wird insbesondere beim Ferkel festgestellt, wobei das Fleisch des Männchens nach dem Kochen den bekannten und ganz widerwärtigen Keilergeruch ausströmt, der das Fleischprodukt un-

schmackhaft macht. Das von dem chemisch kastrierten Tier kommende Fleisch ist nicht so verdorben und kann sehr schmackhaft sein. Obwohl die Anwendung dieser Eigenschaft besonders zur Behandlung von Ferkeln geeignet ist, kann sie ebenso zur Behandlung anderer Tiere verwendet werden, wie z.B. Rindern, Pferden, Schafen, Ochsen, Schweinen, Ziegen und dgl.. Die erfindungsgemässen Verbindungen können auch für die chemische Kastration zur Erzielung des gewünschten Effektes bei Geflügel, wie Enterichen, Gänserichen, Haushähnen, Truthähnen und dgl. verwendet werden, wobei die Anwendung nur während der Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale erfolgt.

Eine andere für die Veterinärmedizin brauchbare Eigenschaft dieser Antiandrogene ist die Verminderung aggressiver Neigungen, die normalerweise bei männlichen Tieren auftreten. Diese Wirkung ist besonders zur Behandlung von wertvollen zoologischen Arten, wie Löwen, Tigern und Elefanten brauchbar.

Als chemische Kastrationsmittel sind diese Verbindungen auch als Mittel zur Bekämpfung von Schädlingen brauchbar, wobei die Wirkung darin besteht, durch Sterilisierung der männlichen Tiere die Bevölkerung der unerwünschten Arten zu vermindern.

Das beschriebene chemische Kastrationsverfahren kann gemäss

44

der Erfindung auf zwei Wegen erfolgen. In Säugetieren kann der gewünschte Effekt durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I an das trächtige Säugetier kurz vor und/oder während der Periode der fötalen Geschlechtsteilbildung erhalten werden. Diese Verabreichung hat zum Ergebnis, dass der Wurf keine Männchen enthält und nur aus Weibchen und "Hermaphroditen" besteht. In einem Versuch wurde N-(Isopropylcarbonyl)-4-nitro-3-trifluormethylanilin an trächtige Ratten während des sechzehnten bis neunzehnten Tages der Trächtigkeit verabreicht, einer Periode, in welcher sich der fötale Geschlechtsteil bildet. Dadurch enthielt der Wurf nur Weibchen und "Hermaphroditen". Die Trächtigkeitszeit, während welcher sich die fötalen Geschlechtsteile entwickeln, ist für viele Tierarten in der Literatur angegeben, in Fällen, in denen eine solche Information in der Literatur nicht zugänglich ist, kann die Periode durch bekannte Methoden bestimmt werden.

Das zweite Verfahren zur chemischen Kastration einer Tierart besteht darin, dass eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I einem männlichen Tier kurz vor und/oder während der Entwicklung seiner sekundären Geschlechtsmerkmale verabreicht wird, so dass eine antiandrogene Wirkung während und nach dieser Periode eintritt. Das so behandelte Tier wird im allgemeinen zur Verwendung als kommerzielle

Fleischquelle geeignet sein. Die anderen Anzeichen der chemischen Kastration werden sich auch bei diesen Tieren zeigen.

Es trifft für die meisten, für irgendwelche gegebene Zwecke geeignete Klassen von Verbindungen zu, dass bestimmte Verbindungen besser wirken, als andere dieser Klasse. Bei der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, dass die bevorzugten Verbindungen die Carboxanilide und insbesondere jene Verbindungen der Formel I sind, worin B Sauerstoff, R' Wasserstoff oder Methyl und R Isopropyl bedeuten; in einer besonders bevorzugten Gruppe dieser Verbindungen bedeutet X eine Nitrogruppe oder eine Trifluormethylgruppe und Y eine Trifluormethylgruppe, Wasserstoff oder Chlor. Besonders bevorzugte Verbindungen auf Grund ihrer vorteilhaften antiandrogenen Wirkungen sind: N-(Isopropylcarbonyl)-4-nitro-3-trifluormethylanilin, 4-Nitro-3-trifluormethylisovaleranolid, 4-Nitro-3-trifluormethyl-2',3'-dimethylbutyranilid, N-Methyl-4-nitro-3-trifluormethylisobutyranilid, 3,4-ditrifluormethylisobutyranilid, 4-Nitro-3-trifluormethyl-2'-äthylbutyranilid, N-(Cyclopropylcarbonyl)-4-nitro-3-trifluormethylanilin, N-(cyclopropylcarbonyl)-4-nitroanilin, 4-Nitroisobutyranilid und 3-Chlor-4-nitroisobutyranilid.

Es ist bekannt, dass bestimmte Anilide bei ihrer Verwendung als chemotherapeutische Mittel unerwünschte Nebenwirkungen zeigen: Beispielsweise bewirken Anilide bei bestimmten Dosen die Bildung von Methämoglobin und Sulfhämoglobinämie, und es sind

bereits geeignete Laboratoriumstests bekannt, um die Dosen, bei welchen diese unerwünschten Nebenwirkungen eintreten, bestimmen zu können (Goodman und Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Seite 311-316, 2. Ausgabe, 1955, MacMillan Company). Es wurde festgestellt, dass die unerwünschten Nebenwirkungen der Verbindungen der Formel I im allgemeinen nicht bei der wirksamen Dosis auftreten, bei der die Verbindungen ihre besten antiandrogenen Wirkungen ausüben, und so sind diese Verbindungen äusserst brauchbar für die beschriebenen Zwecke. Standardlaboratoriumsverfahren können angewendet werden, um den Dosisbereich zu bestimmen, bei dem die unerwünschten Nebenwirkungen beginnen aufzuscheinen. Im allgemeinen werden die unerwünschten Nebenwirkungen, wenn sie durch die bevorzugten Verbindungen dieser Erfindung bewirkt werden, bei Dosen weit über 50 mg/kg Körpergewicht bemerkt. Da im allgemeinen jedoch ein genügender Unterschied zwischen der therapeutischen Dosis und der Dosis, bei welcher toxische Erscheinungen auftreten, vorhanden ist, besitzen die Verbindungen dieser Erfindung einen geeigneten therapeutischen Index.

Die substituierten Anilide der Formel I ergeben einen antiandrogenen Effekt innerhalb eines Tagesdosisbereiches von etwa 0,1 bis etwa 50 mg/kg in Abhängigkeit von der Grösse des Tieres und der besonderen verabreichten Verbindung.

Die substituierten Anilide der Formel I können oral, parenteral oder rektal verabreicht werden. Normalerweise werden sie in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen, welche den Wirkstoff zusammen mit einem pharmazeutischen Träger oder Hilfsmittel enthalten, verabreicht. Die Zusammensetzungen für Humanverabreichungen sind vorzugsweise als Dosiseinheiten formuliert, z.B. Tabletten, Kapseln, Dragees, Suppositorien oder injizierbare Lösungen oder Suspensionen in Ampullen. Sie können jedoch auch als Präparationen formuliert sein, die durch den Benützer unmittelbar vor Gebrauch bemessen werden, z.B. als Suspensionen, Sirups oder Elixiere, welche den Vorteil haben, dass sie durch eine grosse Vielzahl von natürlichen und synthetischen Geschmacksstoffen den geeigneten Geschmack erhalten können.

Bevorzugte feste Träger, insbesondere zur Verwendung in festen Dosiseinheiten zur oralen Verabreichung, umfassen beispielsweise Bindemittel, wie z.B. Stärke, Lactose und andere Zucker, Gelatine, Gummi, Polyäthylenglykole und Gleitmittel, z.B. Talk und Magnesiumstearat. Bevorzugte Träger zur Verwendung in flüssigen Zusammensetzungen für die orale Verabreichung umfassen Wasser und/oder ein oral annehmbares Öl zusammen mit mindestens einem der folgenden Bestandteile: Aethanol, Benzylalkohol, Glyzerin, Schutzstoffe, wie z.B. Methyl- und Aethylester von p-Hydroxybenzoesäure, und Puffer-,

48

MAY-8-1971
927C-0-ENG-48 2130450
CG-re

Verdickungs-, Suspensions-, Stabilisierungs-, Netz-, Emulsions-,
Färbe- und Geschmacksstoffe. Bevorzugte Träger für die Ver-
wendung in flüssigen Präparationen für Injektionen umfassen
steriles, pyrogenfreies Wasser, falls erwünscht, zusammen mit
mindestens einem weiteren der folgenden Bestandteile: Puffer-
stoffe, Mittel zur Einstellung des osmotischen Druckes,
Suspensionsmittel, Schutzstoffe usw.

Normalerweise wird es vorgezogen, die Verbindungen der
Formel I oral zu verabreichen, obwohl die parenterale Ver-
abreichung in manchen Fällen geeigneter sein kann.

Zusammensetzungen zur Verabreichung an Nahrungsmittel lie-
fernden Tieren enthalten normalerweise den Wirkstoffen zu-
sammen mit einem Tiergrund- oder -ergänzungsfuttermittel als
Träger. Für bestimmte Zwecke können Dosiseinheiten zur
oralen oder parenteralen Verabreichung besser geeignet sein,
insbesondere für die Behandlung von Haustieren, wie z.B. von
Hunden und Katzen.

Dosiseinheiten enthalten normalerweise 1 bis 100 mg des
Wirkstoffes, vorzugsweise 5 bis 25 mg.

Typische Ausführungsformen der Formulierungen enthaltend

MAY-8-1971
927C-0-FTG-49
CG-re

49

2130450

die Zusammensetzungen dieser Erfindung werden im folgenden angegeben; es ist selbstverständlich, dass anstelle des besonderen, genannten Wirkstoffes eine gleiche Menge eines anderen substituierten Anilides der Formel I verwendet werden kann.

Beispiel A

Tablettenformulierungen

Formulierung A (5 mg)	Milligramm per Tablette
N-(Isopropylcarbonyl)-4-nitro- 3-trifluormethylanilin.....	5,0
Stärke für Genusszwecke.....	5,0
Laktose, U.S.P. (sprühgetrocknet) ..	89,5
Magnesiumstearat U.S.P.	<u>0,5</u>
	100,0

Formulierung B (25 mg)

N-(Isopropylcarbonyl)-4-nitro-	25,0
3-trifluormethylanilin	
Stärke für Genusszwecke	10,0
Laktose, U.S.P. (sprühgetrocknet).....	164,0
Magnesiumstearat U.S.P.	<u>1,0</u>
	200,0

Das N-(Isopropylcarbonyl)-4-nitro-3-trifluormethylanilin

30

wird durch eine Hochgeschwindigkeitsmühle, die mit einem 100 bis 150-Maschensieb ausgerüstet ist, hindurchgeführt. Das gemahlene N-(Isopropylcarbonyl)-4-nitro-3-trifluormethylanilin wird mit der Stärke in einem geeigneten Mischkessel vermischt. Eine gleiche Gewichtsmenge der sprühgetrockneten Laktose wird der Mischung hinzugefügt und bis zur Gleichmässigkeit gemischt. Die sich ergebende Mischung wird mit dem Rest der sprühgetrockneten Laktose vereinigt und gemischt, bis eine gleichmässige Mischung erhalten wird. Das Magnesiumstearat wird mit einem Teil dieser Mischung vermischt und dann das Produkt mit der übrigen Mischung gemischt. Es wird kontinuierlich bis zur Gleichmässigkeit gemischt. Es wird zu Tabletten mit dem gewünschten Gewicht verpresst (100,0 mg für Tabletten mit 5 mg Wirkstoff und 200,0 mg Tabletten mit 25 mg Wirkstoff).

Beispiel B

Kapselformulierungen

Formulierung

mg per Kapseln

N-(Cyclopropylcarbonyl)-4-nitro-3-trifluormethylanilin.....	5,0
Laktose, U.S.P. (sprühgetrocknet) ..	292,0
Magnesiumstearat, U.S.P.	3,0
	<hr/>
	300,0

51

MAY-8-1971
927C-0-FTG-51
CG-re

2130450

Die Bestandteile werden vermengt und bis zur Gleichmässigkeit gemischt. Dann füllt man in harte Gelatinkapseln.

Beispiel C

Parenterale Suspension

Formulierung A (5 mg)	mg per Milliliter
N-(Cyclopropylcarbonyl)-3,4-di-	
trifluormethylanilin	5,00
Methylzellulose 15 cps. U.S.P.	0,05
Natriumzitrat , Dihydrat.....	6,00
Benzylalkohol, NF	9,00
Methyl-p-hydroxybenzoat, U.S.P.	1,80
Propyl-p-hydroxybenzoat, U.S.P.	0,20
Wasser für Injektionszwecke, U.S.P. ...q.s.ad.	1,00

Formulierung B (25 mg)	mg per Milliliter
N-(Cyclopropylcarbonyl)-3,4-di-	
trifluormethylanilin	25,00
Methylzellulose 15 cps. U.S.P.	0,25
Natriumzitrat, Dihydrat	30,00
Benzylalkohol, NF	9,00
Methyl-p-hydroxybenzoat, U.S.P.	1,80
Propyl-p-hydroxybenzoat, U.S.P.	0,20
Wasser für Injektionszwecke, U.S.P. . q.s.ad.	1,00.

52

2130450

45 l Wasser für Injektionszwecke werden in einem geeigneten rostfreien Stahlkessel gegeben und auf 85 - 90°C erhitzt. Unter kräftigem Rühren wird die Methylzellulose in das heiße Wasser langsam gesprüht (500 g für Formulierung A oder 250 g für Formulierung B). Es wird gerührt bis die Methylzellulose vollkommen dispergiert und benetzt ist. Es werden etwa 30 l kalten Wassers (0 bis 5°C) für Injektionszwecke hinzugefügt. Die gesamte Mischung wird auf 8°C gekühlt. Das Natriumzitat (600 g für Formulierung A und 3000 g für Formulierung B) wird in genügend Wasser für Injektionszwecke gelöst, um 5 l Lösung zu ergeben. Zu dieser Lösung wird langsam und unter Rühren die gekühlte Methylzelluloselösung hinzugefügt. Die p-Hydroxybenzoate (180 g Methylester und 20 g Propylester) werden in 900 g Benzylalkohol, welcher auf 30°C erhitzt wurde, gelöst. Diese Lösung wird in die abgekühlte Methylzelluloselösung eingebracht. Die sich ergebende Lösung wird mit Wasser für Injektionszwecke auf 90 l aufgefüllt und bis zur Gleichmässigkeit gerührt. In einem sterilen Raum wird die Charge durch ein steriles Filter hindurchgehen gelassen. Etwa 3,5 l der sterilen Methylzelluloselösung werden aseptisch in einen getrennten Behälter gebracht und der übrige Teil der Charge in einem sterilen rostfreien Stahlmischungsbehälter belassen. Das N-(Cyclopropylcarbonyl)-3,4-ditrifluormethylanilin wird in einer sterilen Kolloidmühle mit etwa 2 l der abgetrennten Methylzelluloselösung aufgeschlämmt

MAY-8-1971
927C-0-FTG-53
CG-re

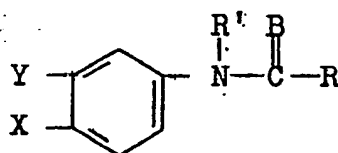
53

2130450

und die Aufschlammung wird zu der Lösung in dem Mischungsbehälter hinzugefügt. Der Behälter der Aufschlammung und die Mühle werden mit den verbleibenden 1,5 l der zurückgehaltenen Methylzelluloselösung gespült und die Spülung dem Mischungsbehälter zugefügt. Der Behälter der Aufschlammung und die Mühle werden mit 2 l Wasser für Injektionszwecke gespült und diese Spülung dem Mischungsbehälter hinzugefügt. Das Volumen in dem Mischungsbehälter wird mit Wasser für Injektionszwecke auf 100 l eingestellt und bis zur Gleichmässigkeit gerührt. Die Charge liefert 100 l an steriler Suspension mit den Anteilen für die Formulierung A und die Formulierung B.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Neue pharmazeutische Zusammensetzungen, dadurch gekennzeichnet, dass sie a) als aktive Substanz eine Verbindung der Formel I



(I),

oder ein Salz jener Verbindungen der Formel I, die zur Salzbildung befähigt sind, worin

- R Cyclopropyl, Cyclobutyl oder eine mindestens ein sekundäres oder tertiäres Kohlenstoffatom enthaltende niedere Alkylgruppe;
- R' Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe;
- B Schwefel oder Sauerstoff;
- Y Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Nitro, Carboxy (welches mit einem niederen Alkanol verestert sein kann), Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkanoyloxy, niederes Polyfluoralkoxy, niederes Polyfluoralkyl, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfoxy, Trifluormethylsulfonyl oder niederes Alkanoyl;
- X Nitro, Trifluormethyl, Chlor, Brom oder Jod bedeuten, ausgenommen jene Verbindungen, in denen B für

55

2130450

Sauerstoff steht, R und R' die oben angegebene Bedeutung haben und entweder

- Y Brom, Jod, Nitro, Carboxy (welches mit einem niederen Alkanol verestert sein kann), Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkanoyl, niederes Alkanoyloxy, niederes Polyfluoralkoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfoxy, Trifluormethylsulfonyl oder niederes Polyfluoralkyl, ausgenommen Trifluormethyl, und X Nitro, Jod, Trifluormethyl oder Brom, wobei X und Y nicht gleichzeitig Brom bedeuten können, oder
- Y Trifluormethyl und X Jod, Brom, oder, falls R 6 bis 8 Kohlenstoffatome enthält, von denen mindestens zwei sekundäre oder tertiäre sind, auch Nitro bedeuten, und b) geeignete pharmazeutische Trägerstoffe enthalten.

2. Zusammensetzungen nach Anspruch 1, worin in der aktiven Substanz B für Sauerstoff und R' für Wasserstoff oder Methyl stehen.

3. Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, worin in der aktiven Substanz X Nitro oder Trifluormethyl bedeutet.

4. Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin in der aktiven Substanz Y Wasserstoff, Chlor oder Trifluormethyl bedeutet.

56

2130450

5. Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin in der aktiven Substanz R Isopropyl bedeutet.
6. Zusammensetzungen nach Anspruch 5, worin die aktive Substanz N-(Isopropylcarbonyl)-4-nitro-3-trifluormethyl-anilin ist.
7. Zusammensetzungen nach Anspruch 4, worin die aktive Substanz 4-Nitro-3-trifluormethyl-isovaleranilid ist.
8. Zusammensetzungen nach Anspruch 4, worin die aktive Substanz 4-Nitro-3-trifluormethyl-2',3'-dimethylbutyr-anilid ist.
9. Zusammensetzungen nach Anspruch 5, worin die aktive Substanz N-Methyl-4-nitro-3-trifluormethyl-isobutyranilid ist.
10. Zusammensetzungen nach Anspruch 5, worin die aktive Substanz 3,4-Ditrifluormethyl-isobutyranilid, 4-Nitro-isobutyranilid oder 3-Chlor-4-nitroisobutyranilid ist.
11. Zusammensetzungen nach Anspruch 4, worin die aktive Substanz 4-Nitro-3-trifluormethyl-2'-äthylbutyranilid ist.

2130450

S7

12. Zusammensetzungen nach Anspruch 4, worin die aktive Substanz N-(Cyclopropylcarbonyl)-4-nitro-3-trifluor-methylanilin oder N-(Cyclopropylcarbonyl)-4-nitroanilin ist.

13. Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass

- i) die Zusammensetzung in Form einer Dosisseinheit oder
- ii) die Zusammensetzung in Form eines Tiergrund- oder ergänzungsfuttermittels vorliegt oder
- iii) der Träger aus einer sterilen pyrogenfreien injizierbaren Flüssigkeit besteht oder
- iv) der Träger mindestens einen der folgenden Bestandteile enthält: Aethanol, Benzylalkohol, Glyzerin, Schutzstoffe, Stärke, Laktose, Magnesiumstearat und Färb-, Geschmacks- und Süsstoffe.

14. Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger vorwiegend ein pharmazeutisch annehmbares organisches Lösungsmittel und/oder Wasser ist, mit der Massgabe, dass entweder der Träger aus einer sterilen, pyrogenfreien, injizierbaren Flüssigkeit besteht oder mindestens einer der folgenden Bestandteile vorgesehen sind: Benzylalkohol, Glyzerin,

38

2130450

Schutz-, Puffer-, Verdickungs-, Suspendier-, Stabilisierungs-, Netz-, Emulsions-, Färbe-, Süß-, und Geschmacksstoffe.

15. Zusammensetzungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche in flüssiger Form.

16. Zusammensetzungen nach Anspruch 15 in oral verabreichbarer Form.

17. Zusammensetzungen nach Anspruch 16 in Form von Suspensionen, Elixieren oder Sirups.

18. Zusammensetzungen nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger aus Wasser und/oder einem oral annehmbaren Öl zusammen mit mindestens einem der folgenden Bestandteile besteht: Aethanol, Benzylalkohol, Glyzerin, Schutz-, Puffer-, Verdickungs-, Suspensions-, Stabilisierung-, Netz-, Emulsions-, Färbe-, Süß- und Geschmacksstoffen.

19. Zusammensetzungen nach Anspruch 15 in Form von sterilen pyrogenfreien injizierbaren Lösungen oder Suspensionen in Ampullen.

2130450

59

20. Zusammensetzungen nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger aus sterilem, pyrogenfreiem Wasser besteht.
21. Zusammensetzungen nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger ferner mindestens einen der folgenden Bestandteile enthält: Pufferstoffe, Mittel zur Einstellung des osmotischen Druckes, Suspensionsstoffe und Schutzstoffe.
22. Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 bis 13 in fester Form.
23. Zusammensetzungen nach Anspruch 22 in oral verabreichbarer Form.
24. Zusammensetzungen nach Anspruch 23 in Form von Dosis-einheiten.
25. Zusammensetzungen nach Anspruch 24 in Form von Tabletten, Kapseln oder Dragees.
26. Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 22 bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger mindestens

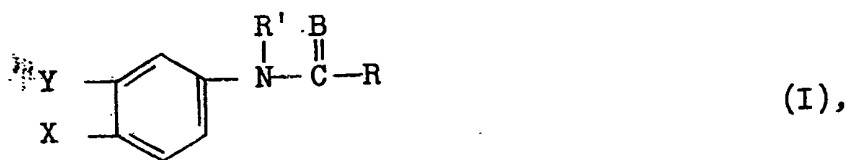
einen der folgenden Bestandteile enthält: Stärke, Zucker, Gelatine, Gummi, Polyäthylenglykol, Kalk und Magnesiumstearat.

27. Zusammensetzungen nach Anspruch 22 in Form von Suppositorien.

28. Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger ein Tiergrund- oder-ergänzungsfuttermittel ist.

29 31. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass ein Wirkstoff der in Anspruch 1 angegebenen Formel I in eine neue, für die pharmazeutische Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

30/52. Verfahren zur Herstellung neuer pharmazeutischer Zusammensetzungen, dadurch gekennzeichnet, dass a) Verbindungen mit antiandrogener Wirksamkeit und der Formel I



oder Salze von jenen Verbindungen der Formel I, die zur Salzbildung befähigt sind, worin

R Cyclopropyl, Cyclobutyl oder eine mindestens ein sekundäres oder tertiäres Kohlenstoffatom enthaltende niedere Alkylgruppe ;

R' Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe;

B Schwefel oder Sauerstoff;

62

2130450

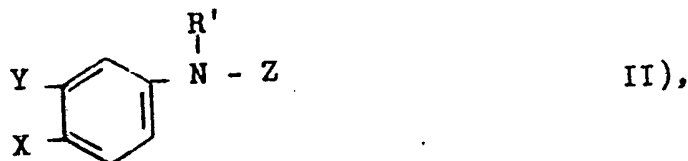
- Y Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Nitro, Carboxy (welches mit einem niederen Alkanol verester sein kann), Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkanoyloxy, niederes Polyfluoralkoxy, niederes Polyfluoralkyl, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfoxy, Trifluormethylsulfonyl oder niederes Alkanoyl;
- X Nitro, Trifluormethyl, Chlor, Brom oder Jod bedeuten, ausgenommen jene Verbindungen, in denen B für Sauerstoff steht, R und R' die oben angegebene Bedeutung haben und entweder
- Y Brom, Jod, Nitro, Carboxy (welches mit einem niederen Alkanol verestert sein kann), Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkanoyl, niederes Alkanoyloxy, niederes Polyfluoralkoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfoxy, Trifluormethylsulfonyl oder niederes Polyfluoralkyl, ausgenommen Trifluormethyl, und X Nitro, Jod, Trifluormethyl oder Brom, wobei X und Y nicht gleichzeitig Brom bedeuten können, oder
- Y Trifluormethyl und X Jod, Brom oder, falls R 6 bis 8 Kohlenstoffatome enthält, von denen mindestens zwei sekundäre oder tertiäre sind, auch Nitro bedeuten, nach Standardmethoden hergestellt werden und b) die so hergestellten Verbindungen mit einem pharmazeutischen Trägerstoff vermischt werden.

63

2130450

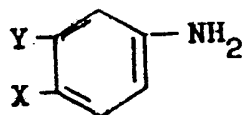
53. Verfahren nach Anspruch 52, dadurch gekennzeichnet,
31 dass die Herstellung einer Verbindung der Formel I nach
einem aus den folgenden Verfahren a) bis q) ausgewählten,
geeigneten Verfahren erfolgt:

a) Reaktion eines Amins der allgemeinen Formel II

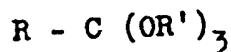


worin X, Y und R' die in Anspruch 52 gegebene Be-
deutung haben und Z Wasserstoff oder eine Acylgruppe,
die von der erwünschten Gruppe $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{R}$ verschieden
ist, bedeutet, mit einem Acylierungsmittel, das dazu
befähigt ist, die Gruppe $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{R}$ einzuführen.

b) Reaktion eines substituierten Anilins der Formel



worin Y und X die in Anspruch 52 gegebene Bedeutung
haben, mit einem Orthoester der Formel



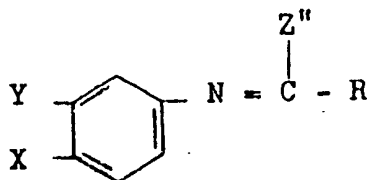
worin R und R' die in Anspruch 52 gegebene Bedeutung

64

2130450

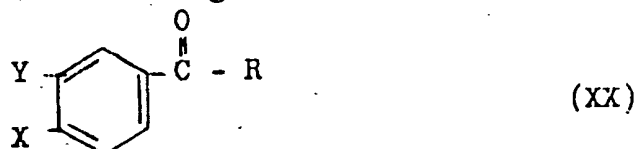
haben, R' aber nicht Wasserstoff bedeuten, in Gegenwart eines sauren Katalysators ;

c) Reaktion einer Verbindung der Formel



worin X, Y und R die in Anspruch 52 gegebene Bedeutung haben und Z'' für die Gruppe OR', worin R' eine niedrigere Alkylgruppe darstellt, oder für Halogen steht, in Gegenwart eines sauren Katalysators, wenn Z'' OR' bedeutet, und in Gegenwart eines basischen Katalysators, wenn Z'' Halogen darstellt.

d) Reaktion eines Ketons der allgemeinen Formel XX

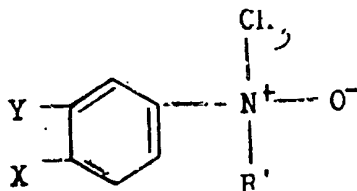


worin X, Y und R die in Anspruch 52 gegebene Bedeutung haben, entweder mit Hydroxylamin, O-acyliertem Hydroxylamin, substituiertem Hydrazin oder Semicarbazid, wobei das entstehende Oxim, O-Acylderivat, Hydrazan oder Semicarbazon davon in Anschluss daran Bedingungen unterworfen wird, die die Beckmann-Umlagerung erlauben, oder mit Stickstoffwasserstoffsäure in Gegenwart einer starken Säure.

65

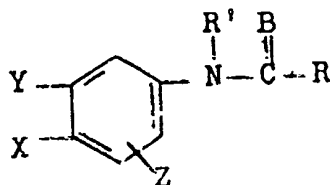
2130450

- e) Polonovski Reaktion zwischen einem Dimethylanilin-oxid der Formel



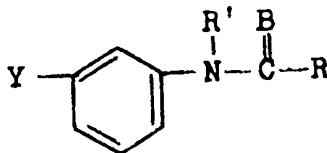
worin $\overset{R'}{X}$ und Y wie in Anspruch 52 definiert sind und einem reaktiven Derivat der Säure RCOOH.

- f) Entfernung eines Substituenten Z aus dem Benzolring einer Verbindung der Formel



worin X, Y, R', R und B die in Anspruch 52 angegebenen Bedeutungen haben und Z eine abspaltbare Gruppe darstellt, vorzugsweise die NH₂-Gruppe.

- g) Einführung eines Substituenten X, vorzugsweise Nitro, in eine Verbindung der Formel



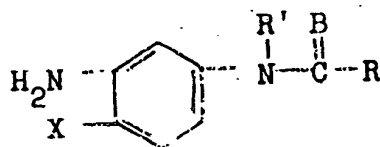
-69-

66

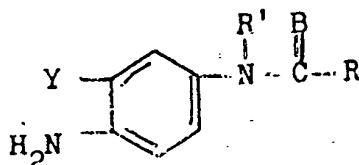
2130450

worin Y, R', R und B die in Anspruch 52 gegebenen Bedeutungen haben.

-) Austausch der NH₂-Gruppe einer Verbindung einer der folgenden Formeln

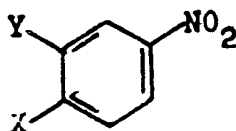


oder



worin X, Y, R', R und B die in Anspruch 52 gegebenen Bedeutungen haben, durch Y bzw. X.

- 1) Reduktive Acylierung eines Nitrobenzolderivates der Formel II A



(IIA)

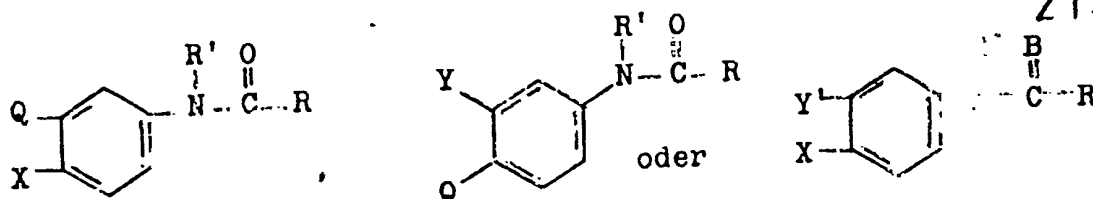
worin X und Y die in Anspruch 52 angegebenen Bedeutungen haben, aber nicht Nitro bedeuten können, mittels der Säure RCOOH oder einem reaktiven Derivat davon in Gegenwart eines reduzierenden Metalls.

- 2) Oxydation einer Verbindung einer der Formeln

MAY-5-1971
927C-0-3TG -71
-71/ug

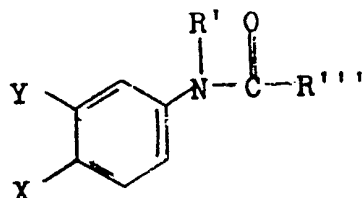
. 69

2130450



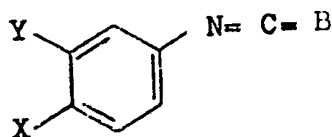
worin Y, R, B und R' die in Anspruch 52 angegebenen Bedeutungen haben, Q für -NH_2 oder -NO steht, und Y' für CF_3S steht.

k) Reduktion eines Anilides der Formel

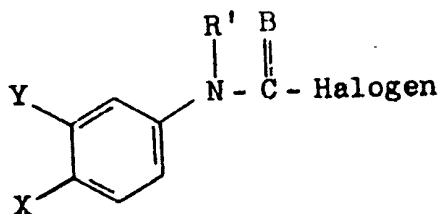


worin X, Y und R' die in Anspruch 52 angegebenen Bedeutungen haben und R''' ein Radikal darstellt, welches sich vom erwünschten Rest R nur dadurch unterscheidet, dass es eine Doppelbindung enthält, mit Wasserstoff und einem Katalysator.

l) Alkylierung eines Isocyanates der Formel



oder eines Carbamylhalogenides der Formel



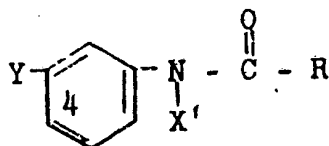
-71/

68

2130450

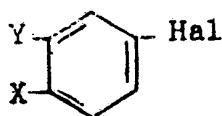
worin X, Y, B und R' die in Anspruch 52 an, zehenen
Bedeutungen haben, mit einer Organometallverbindung
R-M, worin R die in Anspruch 52 gegebene Bedeutung
hat und M der Metall enthaltende Teil ist.

m) Reaktion eines N-Halogen-anilids der Formel

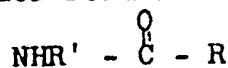


worin Y und R wie in Anspruch 52 definiert sind und
X' Halogen bedeutet, entweder unter Bedingungen, die
die Orton-Umlagerung gestattet, wobei das Halogenatom
in die 4-Stellung des Phenylringes wandert, oder mit HX'' ,
wobei X'' für Halogen steht, aber nicht dasselbe Halogen
sein muss, welches für X' steht;

n) Reaktion zwischen einer Verbindung der Formel



worin Hal ein aktiviertes Halogenatom bedeutet, und
einer Verbindung der Formel



in Gegenwart einer starken Base, wobei in den Formel
X, Y, R' und R wie in Anspruch 52 definiert sind.

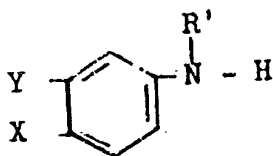
68
-12-

69

2130450

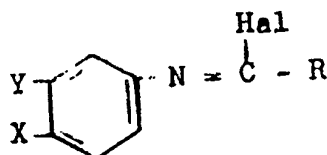
- c) Austausch des Sauerstoffatoms in einem An. 4 der Formel I, worin B für Sauerstoff steht, gegen das Schwefelatom mittels eines Schwefelungsmittels, vorzugsweise P_2S_5 .

- p) Reaktion eines Amins der Formel



worin X, Y und R' die in Anspruch 52 gegebenen Bedeutungen haben, mit $RC(=S)-SH$ oder einem Ester davon;

- q) Reaktion eines Imidohalogenides der Formel



worin Y, X und R wie in Anspruch 52 definiert sind, und Hal Halogen bedeutet, mit Schwefelwasserstoff. Bei dieser Reaktion entstehen Verbindungen, in denen R' Wasserstoff und B Schwefel bedeutet;

70

2130450

und, dass man, falls erwünscht, eine Verbindung, die nach einem dieser Verfahren a) bis q) erhalten wurde, mindestens einer der folgenden Nachbehandlungsstufen unterwirft:

- 1) Entfernung einer Schutzgruppe am Stickstoffatom des Anilides;
- 11) N-Alkylierung einer Verbindung der Formel I, worin R' für Wasserstoff steht;
- 111) Bildung eines Salzes;

und dass die so erhaltene Verbindung der Formel I oder ein Salz davon mit einem pharmazeutischen Trägerstoff gemischt wird.

32-54. Verfahren nach Anspruch 53, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel II, worin

70
-84-

44

2130450

Z für Wasserstoff steht, mit einem reaktiven Derivat der Säure RCOOH reagieren gelassen wird und die so erhaltene Verbindung der Formel I mit einem pharmazeutischen Trägerstoff gemischt wird.

23 55. Verfahren nach Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass als reaktives Derivat der Säure RCOOH das Anhydrid derselben verwendet wird.

24 56. Verfahren nach Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass als reaktives Derivat der Säure RCOOH das Halogenid derselben verwendet wird.

35 57. Verfahren nach Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass als reaktives Derivat der Säure RCOOH ein Ester derselben verwendet wird.

26 58. Verfahren nach einem der Ansprüche 53 bis 57, dadurch gekennzeichnet, dass das Amin der allgemeinen Formel II mit dem reaktiven Derivat von RCOOH bei erhöhten Temperaturen in Gegenwart eines Lösungsmittels und eines Säureakzeptors reagieren gelassen wird, wobei ein Ueberschuss desamins der Formel II als Säureakceptor und ein Säureakceptor als Lösungsmittel dienen kann.

- 27 59. Verfahren nach Anspruch 53, dadurch gekennzeichnet,
dass ein Amin der Formel II, worin Z Wasserstoff bedeutet,
mit der Säure RCOOH zum entsprechenden Salz umgesetzt
wird, welches auf Temperaturen, bei denen das Anion des
Salzes als Acylierungsmittel wirkt, erhitzt wird und
die so erhaltene Verbindung der Formel I mit einem
pharmazeutischen Trägerstoff gemischt wird.
- 38 60. Verfahren nach Anspruch 53, dadurch gekennzeichnet,
dass ein Amin der allgemeinen Formel II, worin Z eine
Acylgruppe bedeutet, die von der Gruppe - $\overset{\text{O}}{\text{C}}$ - R ver-
schieden ist, mit der Säure RCOOH reagieren gelassen wird
und die so erhaltene Verbindung der Formel I mit einem
pharmazeutischen Trägerstoff gemischt wird.
- 34 61. Verfahren nach Anspruch 53, dadurch gekennzeichnet,
dass ein Amin der allgemeinen Formel II, worin Z für
Wasserstoff steht, entweder mit einem trisubstituierten
Acyloxyphosphoniumhalogenid, wie einem Triphenylacyloxy-
phosphoniumchlorid oder-bromid, oder mit jenen Substanzen,
die zur Bildung des trisubstituierten Acyloxyphosphonium-
halogenides befähigt sind, umgesetzt wird und die so er-
haltene Verbindung der Formel I mit einem pharmazeutischen
Trägerstoff gemischt wird.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.